RECOVERY KERNEL

Mfululizo wa Marejeleo wa Sayansi ya Neuro.

ΔFosB

MOLEKULI YA TABIA.

Mchakato, Umri, Vipimo, na Muda wa Kupona — Toleo la Pili.

⚠ CHANZO CHA ELIMU NA KUPUNGUZA HATARI – SI SASA LA MATIBABU AU UPIMAJI WA JENETIKI.

Piga simu 999 or 999 or 112 au tuma ujumbe wa maandishi +254 722 178 177.

Tangazo kabla ya kuanza.

Hii ni toleo la pili la mwongozo huu, limepangwa na maelezo ya kina zaidi kuhusu utaratibu wa kielektroniki, na tafiti za maumbile ambazo zinafanywa katika maabara (badala ya vipimo vya maumbile ambavyo watu wengi wanaweza kufanya), sehemu kuhusu kile ambacho vipimo vya DNA na epigenetiki vinaweza na haviwezi kukuambia, na maswali mawili ambayo huulizwa mara kwa mara katika jamii za uponuzi: kwa nini matumizi ya dawa nyingi inaonekana kufanya kurudi kwenye hali ya kawaida kuwa vigumu zaidi, na kwa nini kurudi kwa matumizi baada ya kipindi cha kusitisha mara nyingi hurejea kwa nguvu kamili karibu mara moja.

ΔFosB haijawahi kupimwa moja kwa moja katika ubongo wa binadamu aliye hai. Kila kitu kuhusu mkusanyiko wake na kupungua kwao kinatokana na masomo ya wanyama, majaribio ya ubadilishaji wa jeni kwa kutumia virusi, na tafiti chache za tishu za binadamu baada ya kifo. Muda wa matukio kwa binadamu hapa ni makadirio, na yameonyeshwa wazi kuwa hivyo. Pale ambapo toleo hili lina uhakika zaidi kuliko toleo la awali, ni kwa sababu sayansi iliyosimama nyuma ni maalum zaidi—si kwa sababu ukosefu wa uhakika umepungua.

Ufunguo wa Ushahidi.

Viwango sawa vya ushahidi vinavyotumika katika makusanyo yote ya Recovery Kernel hutumika pia hapa.

- IMEJITAHIDI – ushahidi thabiti, unaorudiwa, na unaoashiria makubaliano (kwa kawaida, makubaliano yanayotokana na mifumo ya wanyama kuhusu ΔFosB; makubaliano ya binadamu yanayotajwa pale yanapokuwepo).
- Uwezekano - data thabiti ya kimfumo au ya uchunguzi inayoelekea katika mwelekeo mmoja.
- EMERGING — ina uwezekano, katika hatua za mwanzo, bado hakuna makubaliano.
- Uzoefu wa mwandishi/mfumo - ni mfumo unaotumika katika utengenezaji wa muundo huu; unachukuliwa kama nadharia, sio ukweli.
- Hakuna maoni sawa kuhusu suala hili.
- NOT ESTABLISHED — imejumuishwa kwa sababu watu huuliza, lakini bado hakuna ushahidi thabiti.

1. ΔFosB ni nini haswa — utaratibu, kwa kina.

[IMEJITAHIDI] (modeli za wanyama; njia hii imefafanuliwa vizuri katika fasihi ya sayansi ya ubongo inayohusiana na uraibu, ambayo inahusiana na kikundi cha Eric Nestler).

ΔFosB ni toleo tofauti la jeni la FOSB, na lina kazi ya kuwa sababu ya utoaji wa nakala za jeni — protini ambayo huwasha au kuzima jeni zingine — na lina ukubwa mdogo, na linakutana sana katika sehemu za ubongo zinazojulikana kama nucleus accumbens, dorsal striatum, na hippocampal dentate gyrus. Sababu ya kuwa linakumbukwa badala ya kuanza tena baada ya kila mara husababishwa na matukio mawili mfululizo ya kemikali:

- Uongezaji (splicing) huondoa mlango wa kutoka. Katika hali ya uchochezi unaoendelea, mnyororo wa ishara (unaotumia uanzishaji wa receptor ya dopamine D1, njia ya Activin/ALK4, na tata ya protini ya SMAD3–PCBP1) husababisha molekuli ya awali ya FOSB (pre-mRNA) iongezwe kwa njia tofauti kuliko kawaida. Protini iliyobadilishwa, ΔFosB, haina eneo la mwisho la C linalotumika na protini kamili ya FosB ili kuashiria uharibifu wake wa haraka na mfumo wa ubiquitin-proteasome. Bila eneo hilo, protini ya ΔFosB ina muda mrefu kuliko protini yake asilia, lakini bado ina hatari ya kuharibiwa kwa kiwango fulani katika hatua hii.
- Phosphorylation inafunga mlango. Casein Kinase 2 (CK2), enzyme inayofanya kazi kila wakati katika neuroni, inaongeza kikundi cha fosfori kwenye sehemu maalum — Serine 27 — karibu na sehemu ya mbele ya protini ya ΔFosB. Hii hubadilisha sura ya protini kiasi kwamba inalinda kutoka kwa njia zingine zote ambazo vinginevyo zingeweza kuiharibu. Fomu hii iliyofosforiwa ndiyo aina thabiti, ya 35–37 kDa ambayo hivi karibuni huongezeka kwa matumizi ya dawa mara kwa mara na inaendelea kwa muda mrefu baada ya matumizi moja ambayo ingeondoa.

Jedwali lililo hapa chini linaeleza tofauti za vitendo ambazo zinaweza kutokea.

Isoformu.	Umasisho unao takriban.	Ni nini kinachofanya hivyo.	Njia ya uharibifu.	Uthabiti.
FosB kamili.	~50 kDa	Inaendelea kuweka maeneo mawili ya mwisho ya protini ambayo huondoa protini.	Uelekezaji wa moja kwa moja wa ubikuitini kwenye mfumo wa proteasomu unaolenga sehemu za mwisho za molekuli.	Ya muda mfupi - saa.
ΔFosB isiyokuwa na fosfori.	~33 kDa	Urekebishaji wa maumbile katika eneo la exon-4/intron-4 huondoa sehemu za mwisho za protini zinazoweza kuharibiwa, lakini amino asidi ya Ser27 inabaki wazi.	Uhujumuishaji wa protini kupitia eneo la N-terminal lililo wazi.	Saa kadhaa hadi siku moja.
Phosphorylated ("thabiti") ΔFosB.	~35–37 kDa	Kinase ya Casein 2 (CK2) huongeza kikundi cha fosfori kwenye Serini 27, na hivyo kubadilisha sura ya protini, na kusababisha kuzuiwa kwa njia zingine za uharibifu wa protini.	Inapinga utokomezaji wa protini kupitia mfumo wa proteasomu wakati imepokea fosfori.	Inadumu— inajilimbikiza kwa wiki kadhaa za matumizi ya mara kwa mara, na inaweza kutambuliwa kwa wiki kadhaa hadi miezi michache baada ya matumizi kuacha katika tafiti za wanyama.

Matokeo: ΔFosB hajikomi kwa sababu inaendelea kutengenezwa—transkripsheni ya mRNA hupungua haraka baada ya kusitishwa kwa matumizi ya dawa. Inajikomi kwa sababu, baada ya kuwa na fosfori, inacheleweshwa kuondolewa kwa kawaida. Uponuzi, katika ngazi ya molekuli, ni hadithi kuhusu kusubiri protini ambayo imetengenezwa ili kupinga kuondolewa haraka.

2. Uanzishaji wa ΔFosB katika eneo la Recovery Kernel kwa vitu vilivyotajwa.

"Induction ya jamaa" inazingatia nguvu ya utendaji wa dopaminergiki, kasi ya kuanza, na mzunguko wa kawaida wa matumizi ya dawa - mambo matatu ambayo utafiti wa kisayansi kwa wanyama unaonyesha kuwa yanahusiana na kiasi cha ΔFosB kinachojilimbikiza.

Substansi / Tabia.	Mfumo mkuu unaosababisha mabadiliko katika fosB.	Induction ya jamaa.	Uthibitisho.
Pombe.	Mfululizo wa ongezeko la GABA/glutamate pamoja na ongezeko la dopamine unaotokana na matumizi ya mara kwa mara na kwa wingi.	Kiasi cha wastani hadi cha juu (kulingana na kipimo/mfumo) .	IMEANZISHWA (wanyama)
Cocaine	Kuzuilia moja kwa moja kwa dawa ya DAT; ongezeko kubwa na haraka la dopamini.	High.	IMEANZISHWA (wanyama)
Crack cocaine.	Inafanya kazi kwa njia sawa na dawa ya cocaine, na huenea katika mwili kwa takriban sekunde 8 kupitia kuvuta.	Uanzishaji wa haraka sana husababisha uongezaji wa haraka.	IMEANZISHWA (wanyama)
Methamphetamine.	DAT/NET inarejesha - uwekaji wa dopamine, sio kuzuia tu uwekaji.	Hatari sana.	IMEANZISHWA (wanyama)
MDMA	Utoaji mkubwa wa serotonin pamoja na utoaji wa wastani wa dopamine.	Usumbuaji wa kati (neurotoxicity inayohusiana na serotonini huweka kikomo kwa masaa ya kuongeza dozi).	Uwezekano.
Nikotini.	Uvunjikaji wa utendaji wa vipozi vya nicotinic unaweza kusababisha haja ya kuchukua dawa mara kwa mara (mara 10-20 kwa siku).	Mzunguko wa juu huhakikisha matumizi bora licha ya uwezo mdogo wa kila dozi.	IMEANZISHWA (wanyama)
Heroini / dawa za kutoa maumivu za kutoa kwa dawa.	Uashiria wa mu-opioid unazuia neuroni za dopamine za VTA.	Moderate–High	IMEANZISHWA (wanyama)
Fentanyl.	Njia sawa na ya dawa ya heroin, lakini ina nguvu zaidi na huanza kufanya kazi haraka zaidi.	High.	Uwezekano.

Substansi / Tabia.	Mfumo mkuu unaosababisha mabadiliko katika fosB.	Induction ya jamaa.	Uthibitisho.
Benzodiazepines.	GABA-A: kuongezeka kwa nguvu; kupunguzwa kwa moja kwa moja kwa utendaji wa dopamine.	Chini hadi wastani.	INAKUZWA.
Dawa ya bangi (THC).	Uanzishaji wa CB1 unafanya kuwawezesha neuroni za dopamine za VTA.	Chini hadi wastani.	INAKUZWA.
Ketamine.	Uvamizi wa NMDA; madhara ya dopaminergi hayakuwa ya moja kwa moja kama ya dawa za kuchochea.	Chini hadi wastani.	INAKUJIA.
GHB	GABA-B agonism; athari za dopamine ni zisizo za moja kwa moja na zenye awamu mbili.	Chini hadi wastani.	INAKUJIA.
Kratom.	Utendaji wa mu-opioid wa sehemu katika kipimo cha juu.	Chini hadi wastani (kulingana na kipimo).	INAKUJIA.
Mephedrone (4-MMC)	Mchanganyiko wa dutu inayotenganisha viungo vya DAT/NET/SERT, inafanana na kokaini lakini ina ufanisi mfupi.	Kiwango cha juu - kipindi kifupi cha maisha husababisha matumizi ya dawa mara kwa mara.	INAKUZWA.
Methedrone (bk-PMMA / 4-MeO-methcathinone)	Inafanana na mephedrone katika muundo; huongeza asidi ya SERT kwa nguvu, lakini ina shughuli ndogo kwenye DAT.	Kiasi – cha juu – ina athari ndogo za dopamine kuliko mefedrone, lakini idadi ya mara ya kuchukua dozi inaweza kuwa sawa.	Uzoefu wa mtumiaji/mfumo - umetokana na darasa la cathinone, hakuna utafiti maalum.
Mchezo wa bahati / michezo / tabia nyingine zinazorudiwa.	Mzunguko sawa wa utendaji, unafanya kazi kutokana na mfumo wa tuzo unaobadilika badala ya molekuli.	Kiasi cha wastani hadi cha juu, na ushirikishwaji wa mara kwa mara.	IMEANZISHWA (viumbe, mifumo ya tuzo asilia)
Chakula ambacho huonekana kuwa cha kupendeza sana / sukari.	Kula sana mara kwa mara chakula ambacho kina sukari nyingi na mafuta mengi huonyesha mabadiliko sawa katika eneo la ubongo linalojulikana kama accumbens, ambayo pia huonekana katika utafiti kuhusu matumizi ya dawa.	Hakuna tatizo.	Uwezekano.

Methedrone haijawahi kuwa mada ya utafiti maalum kuhusu ΔFosB; taarifa kuhusu methedrone inatokana na daraja lake la cathinone, sio kutoka kwa ushahidi wa moja kwa moja.

Muda wa kusafisha - Hili ndilo data inaonyesha.

Hakuna wakati maalum ambao umekatwa kwa ajili ya ΔFosB katika binadamu aliye hai. Muda wote ulio hapa unatokana na tishu za ubongo za wanyama au tafiti chache za watu waliofariki. Tafadhali, angalia haya kama ramani ya mchakato wa kibaolojia, si kama saa ya kuhesabu muda binafsi.

Awamu.	Kinachoendelea kimolecular.	Urefu wa takribani.	Uthibitisho.
Kipimo kikubwa cha muda mfupi.	ΔFosB isiyokuwa na fosfori huonekana baada ya matumizi moja; ina muda mfupi na huondolewa kwa kiasi kikubwa.	Saa kadhaa, karibu siku moja.	IMEANZISHWA (wanyama)
Utulivu.	Ufidiaji unaoendelea husababisha ΔFosB, ambayo imepokea fosfori na haina degron, na ambayo inapinga uharibifu wa protini na inaendelea kuwepo.	Inajengwa kwa siku au wiki kadhaa za matumizi yanayorudiwa.	IMEANZISHWA (wanyama)
Kilele cha mkusanyiko.	Ufichuaji unaoendelea na mara kwa mara husababisha ongezeko la haraka katika idadi ya chembe za sujala kuliko kasi ya uharibifu wao.	Karibu wiki 2-4 au zaidi ya matumizi ya mara kwa mara; huongezeka kulingana na dozi/muda.	UWEZAKANA (kulingana na aina ya wanyama na kipimo).
Kuzimwa kwa molekuli ya mRNA baada ya matumizi ya mwisho.	Transcription ya FOSB hupungua ndani ya siku moja baada ya kusimamisha, na hakuna protini mpya inayozalishwa.	Saa 24 hadi 48.	Uwezekano (wanyama).
Upungufu wa protini.	ΔFosB iliyopo tayari na imara inavyoendelea kupungua polepole katika nucleus accumbens na striatum, licha ya kwamba mchakato wa utengenezaji wake umesimama.	Wiki kadhaa hadi miezi michache katika tafiti za wanyama wadogo; inaweza kutambuliwa katika tishu za binadamu baada ya kifo siku chache baada ya kifo, na kuonyesha uthabiti wa kimuundo.	PROBABLE (wanyama + uchunguzi wa maiti ya binadamu mdogo)
Ukuaji/udumu wa muundo na kromatini.	Mabadiliko katika uwepo wa michakato midogo kwenye seli za ujasiri na mabadiliko katika muundo wa vinyuma vya chembe za urithi (angalia Sehemu ya 4) hudumu kwa muda mrefu kuliko muda wa protini yenyewe.	Muda wa matokeo unaweza kuwa mrefu zaidi ya mwezi mmoja, hata baada ya kupungua kwa ΔFosB katika mifano ya wanyama.	INAKUJIA.

Uelewa wa vitendo: kupungua kwa kiasi cha protini ya ΔFosB huenda kutokea kwa kasi zaidi katika wiki chache za kwanza baada ya kuacha kutumia dutu. Lakini - na hii ndiyo sehemu ambayo maelezo mengi hupuuza - kupungua kwa protini si sawa na kurejesha utendaji wa

mfumo. Tofauti hii ndiyo mada ya sehemu inayofuata, na ni muhimu zaidi kuliko mengine mengi katika mwongozo huu.

4. Kromatini inayodumu baada ya protini.

[IMEANZISHWA] (modeli za wanyama)

Wakati inapoendelea, ΔFosB haibaki tu kwenye nucleus; badala yake, huleta vifaa vya mabadiliko ya chromatin hadi kwenye jeni maalum, na vifaa hivyo huacha alama ambazo hudumu hata baada ya ΔFosB kutoweka.

- Katika jeni ambayo inazuia utendaji wake, kama vile c-fos, ΔFosB huunganisha na maeneo ya AP-1 kwenye mfuatiliaji na huleta Protini ya Deacetylase ya Histoni 1 (HDAC1). HDAC1 huondoa vikundi vya asetili kutoka kwa sehemu za histone zilizo karibu (H3K9), na hivyo kukandamiza sehemu hiyo ya DNA kuwa heterokromatini. Jeni hilo linakuwa ngumu kuamshwa, na mchakato huu unaendelea hata baada ya protini ya ΔFosB kuondoka.
- Katika jeni, inachochea — ikiwa ni pamoja na CDK5, sehemu ya AMPA ya GluA2 (GRIA2), na ARC — ΔFosB huleta BRG1, ambayo ni kitengo muhimu cha SWI/SNF cha urekebishaji wa chromatin. BRG1 hufungua chromatin katika maeneo hayo, na matokeo yake ni ongezeko la uwazi la urefu wa "dendritic spines" kwenye neuroni zinazohusika katika mfumo wa tuzo.

Hii ndiyo maelezo ya kisayansi ya jambo ambalo watu ambao wamepona tayari wanajua kwa uzoefu: tabia hiyo haioni kwamba imekwisha tu kwa sababu hamu kali imepungua na protini inayoiendesha, kwa kiasi fulani, imevunjika. Mzunguko huo umebadilishwa kimwili - kuna "spines" zaidi, utaratibu tofauti wa receptor, na mazingira tofauti ya "chromatin" katika jeni fulani - na mabadiliko hayo ndiyo sehemu ya polepole na ya muda mrefu ya "kurudi kwenye hali ya kawaida". Pia, hii ndiyo maelezo ya moja kwa moja ya Sehemu za 8 na 10 hapa chini.

Visababishi vya utulivu - Vitu ambavyo husalia thabiti dhidi ya vitu ambavyo huongezeka kwa kasi.

Kila kitu katika Sehemu ya 2 husababisha mkusanyiko wa ΔFosB kupitia mawasiliano ya mara kwa mara - ongezeko na kushuka ghafla katika uanzishaji wa receptor, na hii hutokea mara kwa mara. "Visababisho," katika maana inayotumika hapa, ni dawa na viungo vya lishe ambavyo ama vinaepuka muundo huo wa kilele na bonde kwa kubuni, au vinaunga mkono mazingira ya kimaumbile yanayozunguka bila kuingilia moja kwa moja njia ya uanzishaji. Hakuna aina yoyote ya dawa au viungo hivi ambayo inaweza kurekebisha mkusanyiko uliopo wa ΔFosB - hakuna kitu katika mwongozo huu ambacho kinaweza kufanya hivyo haraka kuliko wakati. Kile ambacho vinaweza kufanya, na ina uwezekano, ni kuzuia ongezeko la ziada, au kuzuia mifumo mingine iliyo karibu (utengenezaji wa dopamine/GABA, utendaji wa enzyme unaotegemea methylation) usisababishwe na matatizo zaidi wakati wa uponuzi.

Dawa za kisaikolojia — Ni nini ambacho kinafanana na njia ya ΔFosB, na ni nini ambacho hakifanani?

Baadhi ya dawa za kisaikolojia zina utendaji sawa na vitu vilivyomo kwenye jedwali la Sehemu ya 2, na jibu la kweli ni kwamba kuna mazingira tofauti, si jibu la "ndiyo" au "hapana" tu.

Darasa la Dawa.	Utendaji sawa na.	ΔFosB Umuhimu	Uthibitisho.
Madawa ya kuzuia ugonjwa wa akili (hasa dawa za kizazi	Sio dawa ya Kundi la 2, lakini uzuiaji wa muda mrefu wa receptor za D2	Matibabu ya muda mrefu husababisha malezi ya tata za AP-1 za kudumu, ambazo zinafanana na	Uwezekano (wanyama).

Darasa la Dawa.	Utendaji sawa na.	ΔFosB Umuhimu	Uthibitisho.
cha kwanza zinazoziba receptor za D2, kama vile haloperidol).	husababisha mabadiliko yake mwenyewe katika eneo la striatum.	ΔFosB, katika eneo la striatum katika mifumo ya wanyama - na hii ina uhusiano na uundaji wa dyskinesia ya kuchelewa, ambayo ni tatizo lingine lakini linalohusiana na mabadiliko ya muda mrefu.	
Dawa za kutoa msukumo (methylphenidate, chumvi za amphetamini).	Mfumo sawa wa DAT/NET kama ilivyokuwa katika dawa haramu ya methamphetamine (Sehemu ya 2).	Kichochezi kinachoweza kufanya kazi kulingana na utaratibu. Lakini, matumizi ya dozi inayopendekezwa (ya kawaida, mara nyingi ya muda mrefu, mara moja kwa siku) huzuia ongezeko kubwa la haraka ambalo linaonekana kuwa na jukumu kubwa katika uanzishaji. Hatari katika hali halisi inaweza kuwa chini kuliko matumizi ya dawa kwa njia isiyo ya kawaida, lakini si sifuri.	MFUMO ULIOANZA KUTUMIKA, kiwango haijulikani.
Tiba ya matumizi ya dawa za opioid (methadone, buprenorphine).	Ina utendaji sawa na dawa ya heroin katika receptor za mu-opioid (Sehemu ya 2).	Hii ndiyo maana halisi ya kimatibabu ya "stabilizer": kipindi kirefu cha utokomezaji na utumiaji wa dozi thabiti zimeundwa hasa ili kuepuka mzunguko wa juu na chini ambao unaweza kusababisha uchochezi mkubwa. Hii ni sababu muhimu kwa nini OAT (tiba ya matumizi ya opioid) inarecognozwakwa kama mkakati wa utulivu unaoendeshwa na ushahidi, badala ya kuendeleza mchakato wa uraibu.	Uhusiano unawezekana, una msingi wa utaratibu na uthibitisho wa kimatibabu.
Benzenodiazepini (zilizotolewa na daktari, matumizi ya muda mrefu).	Mfumo wa GABA-A ulioelezwa katika sehemu ya 2 umewekwa kama "mdogo hadi wa wastani".	Matumizi ya muda mrefu husababisha utegemezi wa kimwili ambao ni halisi na utoaji wa dawa unaweza kuwa mgumu—lakini hii kwa kawaida inafasiriwa na kupungua kwa receptors za GABA-A/uvumilivu kuliko na mkusanyiko mkubwa wa ΔFosB hasa.	INAKUJIA.
SSRI / SNRI	Sio dawa ya aina ya Sehemu ya 2 - inazuia utoaji wa neurotransmitters kama vile serotonini na norepinephrine.	Matibabu ya muda mrefu ya dawa za kuzuia unyogovu husababisha mabadiliko katika molekuli ya ΔFosB katika tafiti za wanyama - lakini katika sehemu ya ubongo inayoitwa hippocampus na cortex ya mbele, sio katika nucleus accumbens, katika njia inayodhaniwa kusaidia ubadilishaji wa mfumo wa neva. Huenda ni sawa na njia "ya kinga" inayotokana na mazoezi (Sehemu ya 12) kuliko njia inayohusiana na uraibu. Tatizo la kuacha matibabu linaweza kutokea, lakini linasababishwa na mchakato wa marekebisho ya vipozi ambavyo hayahusiani na mabadiliko ya ΔFosB katika nucleus accumbens.	EMERGING (kuanzishwa); ESTABLISHED (kuacha matumizi, kuna mfumo tofauti).

Hakuna sababu yoyote ya kusimamisha matibabu ya kisaikolojia ambayo ni muhimu, na hii si ushauri wa matibabu. Madawa ya kisaikolojia, kama vile dawa za kuzuia psychosis, dawa za kuchochea, tiba ya agonisti ya opioid, dawa za aina ya benzodiazepine, na dawa za kuzuia unyogovu, yote yana hatari za kusimamishwa ambazo ni halisi na zimeandikwa, na zinaweza kuwa hatari kiafya. Hatari hizi zipo, iwe ΔFosB inahusika au la. Yoyote mabadiliko ya mpango wa matibabu ya kisaikolojia inapaswa kufanywa kupitia daktari ambaye anasimamia matibabu, sawa na jinsi kusimamisha matumizi ya pombe au dawa za aina ya benzodiazepine ghafla inavyoonyeshwa katika sehemu nyingine ya mwongozo huu kama uamuzi wa matibabu, sio jambo la kujitahidi peke yako.

Vifaa vya kisaikolojia.

Hakuna mojawapo ya virutubisho vitatu hapa chini ambayo yamefanyiwa utafiti mahususi kuhusu ΔFosB. Kila moja ina jukumu lake lenyewe lililorekodiwa katika mazingira ya kibaolojia ambayo mwongozo huu unafanya kazi—yaani, uwezo wa usongeaji wa dopamine/GABA, na uongezaji wa MTHFR/MAOA (Sehemu ya 6, Kundi la 4)—bila kuwa imethibitishwa kuwa inaimarisha ΔFosB yenyewe.

Lishe.	Jukumu lililoanzishwa.	Uhusiano unaowezekana na ΔFosB.
P5P (Pyridoxal-5'-Phosphate - fomu inayotumika ya vitamini B6)	Ni kichocheo muhimu kwa AADC (inabadilisha L-DOPA kuwa dopamine, na 5-HTP kuwa serotonin) na glutamate decarboxylase (inachangamoto GABA). Hali ya vitamini B6 ina athari kubwa katika uwezo wa kuunda dopamine na GABA.	Uwezekano wa kuongezeka kwa uwezo wa utengenezaji wa dopamine unaweza kumaanisha ongezeko la ishara za msingi zinazochangamsha mnyororo wa D1/PKA/CREB unaoanzisha nakala za FOSB (Sehemu ya 6, Kundi la 3) - hitimisho ambalo linatokana na mbinu za kimaumbile halisi, sio matokeo yaliyopimwa. [YANAYOONEKANA, ya moja kwa moja].
R5P (Riboflavin-5'-Phosphate - vitamini B2 iliyofanya kazi / FMN)	Mganga wa virutubisho kwa viini vya protini, ikiwa ni pamoja na MTHFR (hasa kwa wale walio na hali ya C677T, ambapo kiini chao ni rahisi kuharibika na hutegemea zaidi FAD) na MAOA.	Hatua mbili kutoka kwa ΔFosB — hali ya riboflavini huathiri uendeshaji wa jeni za MTHFR na MAOA, na jeni hizo tayari zina uhusisha usio wa moja kwa moja na ΔFosB (Sehemu ya 6, Kundi la 4). [CHANZO CHIPYA, cha moja kwa moja].
Kalsiamu ya glisinate.	Inatoa glycine (neurotransmitter ya kuzuia na mshirika muhimu wa receptor ya NMDA). Kuingia kwa kalsiamu kupitia receptor za NMDA na njia za kalsiamu zinazosababishwa na voltage huamsha CaMKII.	CaMKII ni kinase tofauti na CK2, ambayo ndiyo inayohusika katika phosphorylation ya Ser27 ya ΔFosB (Sehemu ya 1) na inafanya kazi kwa utaratibu unaoendelea badala ya kuwa inasababishwa hasa na kalsiamu. Hakuna uhusiano wa kimfumo unaoaminika unaohusiana na uthabiti wa ΔFosB. [HAJATHIBITISHWA]

Uelekezaji huu unafaa kwa kila mtu, bila kujali hatua ambayo yuko katika mchakato wa ΔFosB iliyoelezwa katika Sehemu ya 3. Hii ni kwa sababu mambo haya husaidia utendaji wa kawaida wa mifumo ya kemikali ya ubongo, bila kujali iwapo mtu amekuwa na matumizi ya dawa au la. Dopamine, GABA, na mifumo ya virutubisho yanahitaji kufanya kazi vizuri, na hii ni muhimu hata kwa wale ambao hawajawahi kutumia dawa.

6. Umri na Uondoaji - Ngazi Nne za Uthibitisho.

Genetika ya kuondoa protini ya ΔFosB inaweza kugawanywa katika ngazi nne, kuanzia ushahidi wa nguvu zaidi hadi dhaifu zaidi. Ni muhimu kuwa jambo fulani liko katika ngazi gani, kwa sababu ushahidi wa nguvu zaidi unahusu mabadiliko ya maumbile ambayo hakuna mtu anayekuwa nayo asilia, na hakuna mtihani wa kibiashara unaoangalia. Huku, jeni ambazo watu wanaweza kupima ziko mbali zaidi na utaratibu huu.

Nidizi ya 1 — Mabadiliko Moja kwa Moja, Yaliyoundwa, kwenye Jeni FOSB Yenyewe.

Hii ndiyo ushahidi thabiti zaidi katika uwanja wote, na unatoka kwa utoaji wa jeni kwa kutumia virusi moja kwa moja kwenye sehemu ya ubongo inayoitwa nucleus accumbens ya wanyama aina ya panya — sio kutoka kwa tofauti za asili za binadamu.

Variant.	Inafanya nini.	Athari kwenye uondoaji.	Uthibitisho.
FOSB Ser27Ala (S27A)	Mabadiliko madogo ya mabadiliko ya DNA ambayo huleta mabadiliko ya amino asidi, kwa mfano, kuchanganya serine kwa alanine kwenye nafasi ya 27 — CK2 haiwezi kuongeza kikundi cha fosforasi kwenye alanine.	Inaizuia kabisa utaratibu wa fosforilasi ambao unaimarisha. Katika tafiti za virusi ambazo zinatumia mutant hii kuingizwa kwenye nucleus accumbens, kuondolewa kwa ΔFosB hupanuka sana na hisia za tabia za muda mrefu hupunguzwa.	IMEANZISHWA (wanyama, iliyoundwa).
FOSB Ser27Glu (S27E) — phosphomimetic.	Kubadilisha serine kwa glutamic acid, ambayo inaiga malipo hasi ambayo kikundi cha fosfato ingeongeza — protini inatenda kana kwamba imefosforishwa daima.	Inaendeleza hali thabiti bila kuhitaji CK2 hata kidogo; inaendeleza uthabiti wa muda mrefu na athari endelevu za tabia.	IMEANZISHWA (wanyama, iliyoundwa).
FOSB exon-4/intron-4 splice-site variants.	Kataza uhusiano kati ya PCBP1 na SMAD3 ambao huongoza utungaji wa ziada.	Mabadiliko husogeza uzalishaji wa protini FosB kuelekea hali ya kuwa na sehemu ya degron, na hivyo kuzalisha protini kamili ya FosB ambayo huondoa haraka. Hii inamaanisha kwamba protini fupifupi ya ΔFosB, ambayo ni isiyo imara, haizalishwi kwa wingi.	Uwezekano (wanyama).

Nafasi ya 2 — Jeni Zinazofanya Utendaji Kati ya Vituvingine katika Vifaa vya Marekebisho.

Jeni hizi huzalisha viini na protini za tata za kuunganisha ambazo huathiri ΔFosB. Tofauti za asili katika jeni hizi zinaweza kuwa muhimu, lakini hajakatwa majaribio moja kwa moja ili kuangalia uhusiano wao na viwango vya ΔFosB katika binadamu - badala yake, imekadiriwa kutokana na utaratibu.

Jeni.	Kazi.	Athari kwenye uondoaji.	Uthibitisho.
CSNK2A1 / CSNK2B (vitengo vya catalytic na udhibiti vya CK2).	Encode kinase inayoyeyusha ΔFosB kwenye Ser27.	Upunguzaji wa shughuli ya CK2 huacha ΔFosB katika hali yake isiyo na fosfori, ambayo ni hali nyeti zaidi — na ina uwezekano	UWEZAKANA (wanyama, mitambo)

Jeni.	Kazi.	Athari kwenye uondoaji.	Uthibitisho.
		wa kuondolewa haraka.	
PCBP1 / SMAD3	Huunda tata ya nyuklasi inayoelekeza tukio la utaratibu mbadala wa uunganishaji unaozalisha ΔFosB.	Mabadiliko ya kazi ambayo husababisha upungufu huleta mwelekeo kwenye matokeo ya molekuli ya habari (transcript) kuelekea kwenye molekuli kamili ya FosB, na hivyo kupunguza kiasi cha ΔFosB iliyopo na inayostahimili.	UWEZAKANA (wanyama, mitambo)
ACVR1B (mpokeaji wa ALK4)	Mpokeaji (receptor) unaoongoza njia ya SMAD3/PCBP1, unaofunguliwa baada ya ishara kutoka kwa dopamine D1.	Uharibifu wa mawasiliano hupunguza mabadiliko katika utengenezaji wa protini ya ΔFosB - ambayo ni hatua ya awali katika njia hiyo hiyo.	KUENDELEA (wanyama, mitambo)

Nafasi ya 3 — Jeni za Mifumo ya Neurotransmitter ya Juu.

Hizi ni matokeo halisi ya uhusiano wa kijeni kwa binadamu — lakini tafiti zilizokuwa nyuma ya matokeo hayo zilipima ukali wa utegemezi, hatari ya kurudia matumizi, au kiwango cha catecholamine, si ΔFosB yenyewe. Uhusiano na ΔFosB hasa ni hitimisho linalowezekana lililoandaliwa kulingana na data halisi, si matokeo ya moja kwa moja. Soma safu iliyo na "uhusiano unaodaiwa" kwa utambuzi:

Jeni / Tofauti	Kazi.	Uhusiano unaodaiwa na ΔFosB.	Usoma kwa makini.
DRD1 (mpokeaji wa dopamine D1) mabadiliko ya jeni.	Ishara ya D1 huendesha mnyororo wa maandishi wa PKA/CREB ambao huanzisha maandishi ya FOSB.	Tofauti za juu za ishara zinaweza kuongeza nguvu ya awali ya mchakato wa nakala, na hivyo kuongeza idadi ya vitu ambavyo huingia katika njia ya kukusanya.	MISINGI INAYOONEKANA - mantiki inayoweza kuwa na uhusiano, lakini haijapimwa moja kwa moja kwa kutumia viwango vya ΔFosB katika binadamu.
CHRNB2 rs2072661	Mabadiliko katika eneo la 3' UTR la jeni inayohusiana na sehemu ya kipokea maji ya nikotini, ambayo yamehusishwa katika tafiti za binadamu na ukali wa utegemezi wa nikotini na hatari ya kurudia matumizi.	Inalenga kurekebisha ushawishi wa acetylcholine kwenye utoaji wa dopamine katika mfumo wa mesolimbic, na hivyo kuathiri uzalishaji wa ΔFosB.	Utafiti unaoendelea unaonyesha kwamba tafiti za awali zilizofanywa kwenye binadamu ziligundua ukubwa wa utegemezi na hatari ya kurudia matumizi, lakini hazijilinganisha na mabadiliko ya ΔFosB yenyewe; uhusiano wa ΔFosB ni hitimisho, sio kipimo.
DBH rs1541333	Tofauti katika enzyme ya dopamine beta-hydroxylase, ambayo inabadilisha dopamine kuwa norepinephrine.	Inaweza kubadilisha uwiano wa dopamine na norepinephrine katika njia za utambuzi, na hivyo kubadilisha kiwango cha utengenezaji wa ΔFosB.	EMERGING — Tafadhali kumbuka kuwa utafiti huu uligundua kiwango cha catecholamine na sifa ya

Jeni / Tofauti	Kazi.	Uhusiano unaodaiwa na ΔFosB.	Usoma kwa makini.
			utegemezi, sio ΔFosB moja kwa moja.

Nidra ya 4 - Paneli ya Kawaida ya Bioteknolojia ya Kibiashara.

Hizi ni jeni ambazo mtihani halisi wa DNA wa watumiaji (data mbichi ya aina ya 23andMe, au paneli iliyorejelewa mahali pengine katika maktaba ya Recovery Kernel) inaweza kuripoti. Hakuna mojawapo ya jeni hizi ambayo iko karibu na utaratibu; ziko mbali, mara moja au mara mbili, kutoka kwa chochote kinachohusiana na ΔFosB moja kwa moja.

Jeni.	Inafanya nini hasa.	Hakuna maelezo yanayopatikana.
COMT	Inaondoa dopamine na norepinephrine, hasa katika eneo la ubongo linalojulikana kama prefrontal cortex. Val/Val = uondoaji wa haraka; Met/Met = uondoaji wa polepole.	Hakuna data ya moja kwa moja. Kuna uwezekano wa uhusiano usio wa moja kwa moja kupitia tofauti katika ishara ya dopamine. [UREJELEO WA MWANDISHI/MFUMO]
MTHFR	Inadhibiti metabolisimu ya folate na uwezo wa methylation katika mwili wote.	Hakuna uhusiano ulioonyeshwa na uharibifu wa ΔFosB hasa. [HAJATATHMINIWA]
OPRM1 (A118G)	Huathiri uwezo wa kuunganishwa na receptor ya mu-opioid.	Hapo juu ya nguvu ya matumizi ya opioid; haijapimwa dhidi ya kuondolewa kwa ΔFosB. [YANGA.]
GABRA2	Subunit ya receptor ya GABA-A; inahusishwa na hatari ya utegemezi wa pombe.	Mchangiaji wa uwezekano wa hali ya juu kwa kupungua kwa udhibiti wa dopamine unaosababishwa na pombe. [INAKUZWA]
FAAH (C385A)	Inaondoa molekuli ya anandamide; allele ya A huongeza kiwango cha asili cha endocannabinoid.	Mhusika wa uwezekano wa moja kwa moja katika hisia za thawabu zinazohusiana na bangi. [INAKUZWA].
MAOA	Inaondoa dopamine, serotonin, na norepinephrine.	Mchangiaji wa uwezekano wa moja kwa moja kupitia kasi ya kuondoa monoamini. [UZOEFU WA MWANDISHI/MFUMO]
SLC6A4 (5-HTTLPR)	Jeni ya usafirishaji wa serotonini; imeunganishwa na athari za msongo katika tafiti nyingi.	Hakuna ushahidi wowote unaoonyesha uhusiano kati ya jeni hili na mienendo ya ΔFosB. [HAJATHIBITISHWA]
ALDH2	Inabadilisha acetaldehyde inayotokana na kuvunjika kwa pombe; aina isiyo na uwezo wa kufanya kazi husababisha uwekaji rangi wa uso.	Huathiri mfumo wa matumizi ya pombe, sio ΔFosB yenyewe. [UZOEFU WA MWANDISHI/MFUMO, moja kwa moja].
CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2C9, CYP2B6	Viini vya ini ambavyo huondoa molekuli ya dawa kutoka kwenye damu.	Jua jinsi dawa inavyoondoka kwenye mwili, si jinsi ΔFosB inavyoondoka kwenye ubongo. Athiri ya moja kwa moja tu ya mchakato wa matumizi. [UZOEFU WA MTU/MFUMO, usio wa moja kwa moja]
HNMT	Inaweka kemikali ya histamini katika hali ambayo mwili unaweza kuitumia.	Hakuna njia inayoweza kuthibitishwa ya kuongeza fosB au kuathiri mfumo wa malipo. [HAJATHIBITISHWA]

Hakuna mtihani wa kibiashara wowote unafanywa leo ambao unaweza kutabiri ni kiasi gani cha wiki itachukua kwa mtu mmoja ili kuondoa kabisa chembe za ΔFosB kutoka mwili wake — na hilo ni kweli. Lakini hiyo ni taarifa kuhusu kile ambacho kipo sokoni, si kikomo cha kile ambacho kinaweza kufanikishwa. Mfumo mchanganyiko unaojumuisha upimaji wa kina wa jeni la FOSB na mabadiliko yake ya ngazi ya pili (CK2, PCBP1, SMAD3, ACVR1B), data ya uwekaji wa makundi (methylation) katika jeni zote, na ufuatiliaji wa muda mrefu wa viashiria (biomarkers) katika kipindi cha kukomesha matumizi ya dawa, inaweza, kwa kanuni, kuwafanya wanasayansi kufikia makadirio ya kibinafsi ya muda wa kuondoa kembe hizo. Hakuna mtu ambaye amechapisha au kuangalia ubora wa mfumo huo mchanganyiko — na inahitaji mifumo tofauti ya upimaji. Kufanya kazi pamoja na muundo wa muda mrefu, si kitu ambacho kinafanywa kwa kutumia vifaa vya kawaida. Hiyo ni pengo la rasilimali na uthibitisho, si sheria ya asili. Mtu mwenye vifaa sahihi, ufadhili, na uvumilivu anaweza kuunda kitu kama hicho.

7. Uchunguzi wa DNA na Epigenetiki — Unachoweza Kupata Leo.

Uchunguzi wa kawaida wa maumbile (vipimo vya SNP).

Uchunguzi wa maumbile kwa watumiaji (aina ya uchunguzi unaotumiwa na kampuni kama 23andMe, au paneli inayotumika katika makala haya) husoma sehemu mahususi na zilizojulikana za DNA katika mwili — ikiwa ni pamoja na jeni za Kategoria ya 3 na Kategoria ya 4 zilizoorodheshwa katika meza zilizo hapo juu. Haipati maelezo ya kutosha ya jeni ya FOSB ili kupata mabadiliko adimu au mapya, na haiwezi kugundua mabadiliko yaliyotengenezwa ya Kategoria ya 1, ambayo hayapatikani kwa kawaida katika binadamu. Ni muhimu kwa jeni ambazo inafunikia; haikufanywa ili kujibu swali hili hasa.

Ufuatiliaji wa Mkusanyiko Kamili wa Geni kwa Kutumia Bisulfite (WGBS).

[INAKUJIA] kama inavyohusika na swali hili.

WGBS ni njia ya utafiti inayopima mabadiliko ya DNA, ambayo ni aina ya alama za epigenetiki, katika jeni nzima, badala ya kusoma tu mabadiliko ya kawaida ya jeni. Matoleo yenye upeo mkubwa (mara nyingi yanauzwa kama "WGBS 30x", ambayo inaashiria uwiano wa wastani wa 30 wa utafiti wa jeni) hutoa ramani ya mabadiliko ya DNA inayofaa zaidi na ya kuaminika. Sequencing.com kwa sasa inaorodhesha bidhaa ya WGBS-30x kama mojawapo ya njia za bei nafuu za kupata data ya mabadiliko ya DNA katika jeni nzima kwa watumiaji, badala ya kupitia maabara za utafiti za kitaaluma.

Mifumo ya methylation ndiyo msingi wa utafiti wa "saa ya epigenetiki" (utayarishaji wa umri wa kibiolojia kutoka kwa DNA ya damu), na matumizi ya muda mrefu ya dawa za kulevya husababisha mabadiliko yanayoonekana ya methylation katika tafiti za damu. Hata hivyo, kwa sasa hakuna kipimo (biomarker) kilichothibitishwa na kuchapishwa ambacho kinaweza kuchanganua hali maalum ya chromatin ya ΔFosB – mabadiliko ya HDAC1/BRG1 yaliyoelezwa katika Sehemu ya 4 – kutoka kwa sampuli ya damu au mate. Mabadiliko hayo hutokea katika neuroni za nucleus accumbens, ambazo hazipatikani kwa ajili ya uchunguzi katika mtu aliye hai. Matokeo ya WGBS (Whole Genome Bisulfite Sequencing) yanayopatikana leo hutoa data halisi na ya kuvutia kuhusu methylation ya genome; hata hivyo, kwa sasa hayabadiliki kuwa... matokeo ya kibinafsi ya kuondoa ΔFosB, hata kama data iliyoanza ni nzuri.

WGBS ina thamani kama data ya msingi kwa mtu anayejenga picha ya kina na inayobadilika ya biolojia yake mwenyewe, na ni mojawapo ya njia za bei nafuu za kupata taarifa hizo. Lakini usitarajii kwamba ripoti ya leo itakupa nambari kama "wiki chache ambazo ΔFosB itatoweka". Safu hiyo ya tafsiri bado haipo, kwa mtu yeyote, kwa bei yoyote.

Matumizi ya dawa nyingi na ugumu wa kurudi kwenye hali ya kawaida.

[UZOEFU WA MWANDISHI/MFUMO] ukiwa na ushahidi wa kimfumo na matokeo ya kimatibabu unaounga mkono.

Watu wanaopona kutokana na matumizi ya dawa nyingi huwa na kipindi cha polepole na kigumu cha kurejea hali yao ya kawaida kuliko wengine yeyote katika mfumo wa Recovery Kernel, na kuna sababu ya kimaumbile inayoweza kuonekana ambayo inaendana na sababu ya kimatibabu iliyorekodiwa vizuri.

- Induction inayokutana. Takriban kila dutu katika jedwali la Sura ya 2 husababisha ongezeko la ΔFosB kupitia njia moja kuu—ishara za dopamine kwenye nucleus accumbens—hata kama zinafika huko kupitia vipozi tofauti (kuzuia DAT, uanzishaji wa mu-opioid, kuimarisha GABA-A, na kadhalika). Kutumia baadhi ya dutu hizo pamoja katika kipindi kimoja haziundi chembe tofauti na za pande husika za ΔFosB; badala yake, huongeza chembe moja ambayo inakusanyika kutoka kwa mwelekeo mbalimbali kwa wakati mmoja, na inaweza kusababisha ongezeko kubwa na haraka kuliko ambavyo dutu moja ingeweza peke yake.
- Urekebishaji wa kromatini unaendelea. Vitabu tofauti haviathiri lazima jeni sawa za chini ya ΔFosB. Madawa ya kuchochea, dawa za kutuliza, na pombe kila moja ina alama zake za kipekee za chini ambazo zimeandikwa katika fasihi ya uraibu. Matumizi ya dawa nyingi inaweza kusababisha athari kubwa zaidi ya urekebishaji wa kromatini (Sehemu ya 4) katika jeni na mifumo mingi, ambayo ni shida kubwa zaidi ya kimuundo ambayo inahitaji kushughulikiwa, si tu kipimo kikubwa cha tatizo kilekile.
- Matokeo ya kimatibabu yameelezwa. Bila kujali utaratibu wa kielektroniki, matumizi ya dawa nyingi huonekana mara kwa mara kuwa na matokeo mabaya zaidi, kama vile kushikilia matibabu kwa muda mfupi, viwango vya juu vya kurudia matumizi, na matatizo makubwa zaidi ya kimatibabu wakati wa kujiondoa dawa, kuliko matumizi ya dawa moja, kama inavyoonekana katika utafiti wa kimatibabu. Sehemu hii imethibitishwa zaidi kuliko utaratibu maalum wa ΔFosB—ni matokeo yaliyothibitishwa, bila kujali mchango halisi wa kielektroniki utakuwa nini.

Hii haimaanishi kwamba kupona kutokana na matumizi ya dawa nyingi ni jambo ambalo halina suluhisho; mfumo wa Recovery Kernel umekusudiwa hasa kwa kesi ngumu. Hii inamaanisha kwamba ratiba zilizopangwa kwa dawa moja (pamoja na zile zilizopo katika Sehemu ya 3) zinapaswa kuzingatiwa kama kiwango cha chini, sio kiwango cha juu, kwa mtu ambaye matumizi yake yamehusisha aina zaidi ya moja ya dawa.

9. Kesi ya Mafunzo: "Chemsex Trinity" (Meth, Cathinones, GHB)

Matumizi ya dawa zinazohusiana na "chemsex" — kwa kawaida methamphetamine, dawa aina ya cathinone kama vile mephedrone ("cat"), na GHB/GBL, wakati mwingine pamoja na MDMA au ketamine — kwa mara nyingi huelezwa na watu wanaotumia dawa hizo na huduma za tiba kuwa ni ngumu sana kuacha. Maelezo ya kimolecular katika mwongozo huu yanaeleza sehemu muhimu ya sababu za hivyo, ingawa hayajaeleza yote.

Dawa.	Uanzishaji wa ΔFosB (kutoka Sehemu ya 2).	Jukumu katika Utatu.
Methamphetamine.	Hatari sana.	Njia kuu inayohusisha dopamine katika mchanganyiko huu ni kwamba kuzuwa kwa DAT/NET husababisha utoaji wa moja kwa moja wa dopamine, sio tu kuzuwa kwa utoaji

Dawa.	Uanzishaji wa ΔFosB (kutoka Sehemu ya 2).	Jukumu katika Utatu.
		wake.
Mephedrone / cathinones ("cat")	High.	Maisha mafupi ya dawa yanahitaji matumizi ya dawa mara kwa mara wakati wa kipindi kimoja, na hii yenyewe ni sababu kubwa ya matumizi makubwa.
GHB / GBL	Chini hadi wastani.	Mchangiaji mdogo wa ΔFosB peke yake - umuhimu wake katika mchanganyiko huu ni katika nguzo tofauti ya utegemezi wa kimwili (angalia onyo hapa chini), sio katika mfumo wa tuzo.

Kila moja, dawa mbili tu kati ya tatu zina uwezo mkubwa wa kuchochea ΔFosB. Kile kinachofanya mchanganyiko kuwa mgumu sana sio kwamba kila sehemu inapanua utaratibu mmoja, bali ni kwamba sababu kadhaa tofauti za mkusanyiko kutoka kwa sehemu za awali za mwongozo huu huongezeka wakati huo huo:

- Uhusiano wa pamoja wa utoaji wa dopamine (Sehemu ya 8) — dawa za meth na mephedrone zinaathiri njia za dopamine ambazo zinafanana kwa wakati mmoja, badala ya kwa mtiririko.

[IMEJITAHIDI] Njia ya ngono yenyewe huongeza ΔFosB, si tu kama jambo la ziada. Utafiti wa wanyama (Pitchers et al., 2010, kutoka kwa kikundi hicho hicho cha utafiti kilichoanzisha utaratibu msingi wa ΔFosB) uligundua kwamba uzoefu wa ngono pekee husababisha ongezeko la ΔFosB katika nucleus accumbens, VTA, na prefrontal cortex - na, muhimu zaidi, kwamba uzoefu wa ngono huongeza mzio wa wanyama kwa matokeo ya amphetamine. Vipengele hivi viwili vya kuongeza furaha havikutokei tu pamoja; kuna ushahidi wa moja kwa moja kwamba vinaongeza athari za kila kimoja kwenye njia moja na moja ya molekuli.

- Muundo wa kikao huondoa kipengele kimoja cha kinga ambacho mwongozo huu hutumia mara kwa mara. Vikao vya chemsex mara nyingi huchukua masaa mengi hadi siku kadhaa, na matumizi ya dawa mara kwa mara na usingizi mdogo - na Sehemu ya 12 tayari inaonyesha kwamba usumbufu wa usingizi unaweza kuathiri utaratibu wa kuondoa dawa kutoka mwilini. Kulingana na muundo, hii ni karibu na mchanganyiko mbaya wa hatari zilizoelezwa katika mwongozo huu, zikifanyika wakati huo huo, na mara kwa mara.

GHB/GBL huleta hatari nyingine na kubwa ambayo haina uhusiano wowote na ΔFosB: utegemezi unaweza kuendelea ndani ya wiki chache za matumizi ya kawaida, na athari za kukomesha matumizi hufanyika kupitia utaratibu sawa wa GABA kama vile pombe na dawa za aina ya benzodiazepine. Inaweza kusababisha hali ya kuzunguka kichwa, kifafa, na matatizo makubwa ambayo yanaweza kuhitaji uangalizi wa kina. Kukomesha matumizi ya GHB/GBL kwa njia ya ghafla na bila usimamizi wa matibabu ni hatari. Hii ni aina sawa ya onyo ambayo mwongozo wa pombe unaanza nalo - usiisome kwa uzito kama huo.

Matokeo: Utafiti wa kimatibabu kuhusu matumizi ya methamphetamine yanayohusiana na "chemsex" unaonyesha kuwa kuna viwango vya juu sana vya unyogovu, wasiwasi, ugonjwa wa Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD), na psychosis, ikilinganishwa na idadi ya watu kwa ujumla, na hali hizi huzidi kuwa mbaya kadri matumizi yanavyoongezeka — na tafiti za matibabu ya GHB/GBL zinaonyesha kuwa matumizi ya dawa nyingi na matumizi makubwa zaidi ni viashiria vya kushindwa kuendelea na matibabu. Hii inafanana na, lakini haielezeki kikamilifu na, utaratibu wa ΔFosB uliotajwa katika mwongozo huu — sehemu ya habari hii ni data ya matibabu na matokeo ya matibabu ambayo imerekodiwa kando.

10. "Likizo" za dawa, "Marejesho," na kwa nini matatizo ya kurudia yanarudi haraka.

Hii ni mojawapo ya sehemu muhimu zaidi katika mwongozo huu, kwa sababu inaeleza jambo ambalo karibu kila mtu anayefanyiwa matibabu ya uraibu amejipata: mapumziko ya kujitakia — "mapumziko ya uvumilivu," "mwezi wa kukata tamaa," jaribio la kuanza upya — ambayo hufuatiwa na kurudi kwa matumizi, na uraibu hurudi kuwa mkali sana karibu mara moja. Sio polepole kwa wiki kama ilivyokuwa mara ya kwanza. Hurudi haraka, kana kwamba hakuna wakati ambao umepita.

[INAWEZEKANA] (imetokana na utaratibu wa kromatin ulioanzishwa katika Sehemu ya 4, na kutumika katika utafiti wa kupona - ambayo ni mfumo unaojulikana katika utafiti wa utafiti wa utafiti wa wanyama)

Hapa kuna sababu ya jambo hilo, kwa maneno rahisi: mapumziko kweli hutengeneza protini ya ΔFosB ili iweze kuharibika – sehemu hiyo ya marekebisho ni ya kweli, na ni sehemu ambayo ratiba iliyoonyeshwa katika Sehemu ya 3 inaeleza. Lakini Sehemu ya 4 ilieleza kitu ambacho protini hiyo inaacha wakati inatoka: chromatin ambayo imebadilishwa katika jeni maalum (iminyezwa katika c-fos kupitia HDAC1, na kufunguliwa katika CDK5/GluA2/ARC kupitia BRG1), na pia ongezeko la kimwili la uwepo wa "dendritic spines" kwenye neuroni za njia za tuzo zinazohusika. Mambo hayo hayorejei kwa kasi sawa na protini. Mzunguko haurejee kwenye muundo wake wa awali kabla ya uraibu, tu kwa sababu ya kuondoa protini ya ΔFosB. yenyewe imeshafanywa kazi - ni mfumo ambao umewekwa tayari na unaendelea kufanya kazi, lakini kwa sasa uko katika hali ya utulivu.

Wakati matumizi ya dawa yanaanza tena, hayaleti mabadiliko ya ΔFosB katika mfumo ambao haujawahi kuathirika, kama ilivyokuwa mara ya kwanza. Badala yake, yanaendeleza mabadiliko ya ΔFosB katika mfumo ambao tayari una uwepo wa miundo, receptors, na ufikivu wa chromatin uliopo tangu awali - vifaa ambavyo viliundwa mara moja na havijatenganishwa kikamilifu. Kujenga na kuimarisha kiasi kikubwa cha ΔFosB katika mfumo uliotayari tayari inaweza kuchukua matumizi machache zaidi kuliko ilivyokuwa mara ya kwanza, kwa sababu kazi nyingi za kimuundo zinazofuata tayari zimefanyika. Hii inaendana na mfumo wa kawaida wa "drug-primed reinstatement" katika utafiti wa uraibu wa wanyama, ambapo... Ukurudishwa kwa matumizi ya dawa moja baada ya kipindi cha kuepuka dawa huendeleza tabia ya kutafuta dawa haraka zaidi kuliko ilichukua ili tabia hiyo iundwe awali – na hii ndiyo maelezo ya kibiolojia yanayoeleweka zaidi kwa hadithi ya kawaida kwamba "Nilirudi mara moja, kwa nguvu ile ile, na sikuelewa kwa nini nilirudi haraka hivyo."

Lengo kuu si kwamba mapumziko hayana thamani — muda mfupi wa matumizi bado ni muhimu, na kupunguzwa kwa jumla ya ΔFosB ni uboreshaji halisi na wa kimwili. Lengo ni kwamba mapumziko hayapaswi kupangwa au kutegemeka kama "rejesho" hadi hali ya awali. Mfumo wa neva unakumbuka mengi zaidi kuliko protini, na kuanza tena matumizi baada ya mapumziko ni sawa na kuendelea na hadithi iliyokuwa inakwenda, badala ya kuanza hadithi mpya.

11. Uzeekaji wa Seli na Kuvimba kwa Neuro.

[YANAYOONEKANA] (modeli za wanyama; eneo jipya na lisilo thabiti kama vile Sehemu za 1-4)

Jukumu la ΔFosB halizunguki tu kwenye mifumo ya uraibu, bali linapanuka hadi kwenye uzee wa seli na biolojia ya msongo. Kama sehemu ya tata ya utambuzi ya AP-1 (ikiungana hasa na JunD), inashiriki katika njia zinazohusiana na uzeeni wa seli— hali ambayo seli huacha kueneza na inachukua hali maalum, ambayo mara nyingi huwa na uchochezi.

- Katika neuroni ambazo hazigawanyiki tena, hali ya msongo mkuu au sumu inayotokana na overstimulation ya neva inaweza kusababisha seli kuingia katika hali nyingine inayoitwa "stress-induced premature senescence" (SIPS). Shughuli endelevu ya ΔFosB, ikiwa inafanya kazi pamoja na kipengele kingine kinachohusiana (EGR3), inaunganishwa na ongezeko la utambuzi wa jeni zinazohusiana na uharibifu wa DNA (GADD45B/G) na p21 (CDKN1A), ambayo katika hali hii inaweza kuzuia uwezekano wa mabadiliko katika miunganisho ya neva na kupunguza uundaji wa neuroni mpya katika ubongo (hippocampus).
- Katika seli zisizo za neva—astrositi na microglia— shughuli endelevu ya AP-1 inahusishwa na Senescence-Associated Secretory Phenotype (SASP): seli za glial ambazo zimezeeka na zinatoa molekuli za ishara za uchochezi ambazo zinaweza kusambaza uchochezi wa chini kwa seli jirani. Kuongezeka kwa homoni ya msongo kwa muda mrefu (CRF, glucocorticoids) kunaweza kuongeza mzunguko huu zaidi.
- Uhusiano huu sio mbaya kwa kila hali — mazingira na eneo la ubongo ni muhimu. Katika hypothalamus, ongezeko la ΔFosB linahusishwa na athari za kinga za kimetaboliki katika mifumo ya wanyama wazee (uvumilivu bora wa sukari, kupunguza ongezeko la uzito linalohusiana na umri). Katika baadhi ya tafiti za ugonjwa wa kifafa na ugonjwa wa Alzheimer, mkusanyiko wa ΔFosB katika hippocampus unaonekana kuzuia uharibifu wa seli unaosababishwa na overstimulation, hata wakati unapoathiri utendaji wa kumbukumbu — hii ni mtego halisi, sio jambo hasi tu.

Sehemu hii imejumuishwa kwa sababu ya ukamilifu na kwa sababu ni eneo ambalo linachunguzwa kikamilifu kuhusu molekuli hii — si kwa sababu inabadilisha chochote katika sehemu za ratiba ya uponuzi zilizo hapo juu. Ni utafiti mpya na usio thabiti sana kuliko mifumo ya uraibu iliyo katika Sehemu ya 1 na 4.

12. Kitu Kinachosaidia Kweli — Kimesaidiziwa na Vyanzo Vilevile vya Habari.

- Kujizuia kabisa—ni jambo muhimu sana, na ndicho pekee ambacho huacha ongezeko la kitu hicho kwa kasi kuliko uwezekano wake wa kupungua.

[IMEANZISHWA] Mazoezi ya hiari husababisha mabadiliko katika protini ya ΔFosB katika eneo la nucleus accumbens pia — kupitia njia tofauti kuliko dawa za kulevya, njia ambayo katika mifumo ya wanyama ina uhusiano na uimara na kupunguza hamu ya dawa za kulevya, badala ya njia inayochangia tabia mbaya. Protini hiyo hiyo, inayozalishwa kwa njia tofauti, inaweza kusaidia kupinga tabia hiyo badala ya kuisaidia.

- Kulala - utaratibu wa kuondoa taka kwenye seli (proteasomal clearance) hutegemea sana kulala vizuri; ukosefu wa mara kwa mara wa usingizi unaweza kusababisha ugumu katika kupata hali ya kawaida (ingawa hii haijathibitishwa).
- Ushoga wa muda mrefu husababisha ongezeko la ΔFosB kwa kujitegemea kupitia mfumo wa HPA, na ongezeko hili huongezeka juu ya ongezeko linalosababishwa na matumizi ya dawa.
- Wakati, kwa uhalisia — awamu ya uthabiti wa mabadiliko iliyoainishwa katika Sehemu ya 3 na 4 inaweza kuchukua wiki hadi miezi, si siku. Kuamini kwamba muda wa wiki mbili ndio yote ni jambo la muhimu huunda hatari ya kurudia matumizi ambayo inaweza kuepukika, haswa wakati hamu zinarejea kwa sababu za kibiolojia. Na kama ilivyoelezwa katika Sehemu ya 10, kuanza tena matumizi katika hatua hiyo huanzisha mchakato tena, lakini kwenye mifumo ambayo tayari yameathirika, si mifumo ambayo bado hayajapata athari.

Hakuna maelezo ya kufunga.

ΔFosB inaeleza, kwa njia ya kimfumo, kwa nini tabia inaweza kuendelea kumnyemelea mtu kwa muda mrefu baada ya sababu za kuacha kuwa wazi kabisa — na kwa nini mapumziko, hata kama ni ya kweli, hayakuwa sawa na kuanza tena. Hii si picha kamili, na kwa sasa haiwezi kupimwa kwa usahihi katika mtu aliye hai kama ambavyo watu wangependa, na hakuna mtihani wowote wa sasa unaoweza kutoa tarehe ya kibinafsi ya kuachana na tabia hiyo. Tumia hili kama vile mfumo mwingine wa *Recovery Kernel* unavyokuruhusu kutumia sehemu yoyote ya sayansi ya kibiolojia — kama safu moja ya ukweli na inayobadilika katika picha kubwa, si... kama hukumu.

Ukusoma unaohusiana katika safu hii: Jinsi ya Kurejesha Kutoka kwa Pombe, Jinsi ya Kurejesha Kutoka kwa Kokeni, Jinsi ya Kurejesha Kutoka kwa Crack Kokeni, na Mkusanyiko Kamili wa Mbinu (Kiasi III - Utendaji na Mbio za Dawa, na Kiasi I - Ingizo la Duru na Msingi wa Kibiolojia).